

Hauterscheinungen bei Cytomegalie

Hans Kasper

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. A. MARCHIONINI

HAUTERSCHEINUNGEN BEI CYTOMEGALIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans Kasper

aus Morchenstern, Kr. Gablonz/CSR



München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. Th. NASEMANN
Correferent: Professor Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 21.4.1959

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	5
B. Die Cytomegalie und ihre Hauterscheinungen	6
I Historischer Überblick	6
II Morphologie der Cytomegalie	9
1) Pathohistologie	9
2) Histochemie	11
3) Formale Pathogenese der Zellveränderungen	11
4) Kausale Pathogenese der Einschlusskörperbildung	12
III Die Cytomegalie des Kindesalters	14
1) Altersverteilung	14
2) Organlokalisation	14
a) Cytomegalie mit isolierter Lokalisation in den Kopfspeicheldrüsen	14
b) Generalisierte Cytomegalie	15
3) Spezielle Organpathologie	15
4) Klinische Symptomatologie	16
a) Cytomegalie beim Neugeborenen	16
b) Cytomegalie beim jungen Säugling	17
1. Pulmonale Verlaufsformen	17
2. Hepato- und splenomegale Verlaufsformen	17
3. Cerebrale Verlaufsformen	17
4. Gastro-intestinale Verlaufsformen	18
5. Renale Verlaufsformen	18
6. Gemischte Verlaufsformen	18
c) Cytomegalie beim Klein- und Schulkind	18
5) Syntropie mit anderen Krankheiten	19
6) Diagnose	20

	Seite
a) Pathologisch-anatomische Diagnose	20
b) Klinische Diagnose	20
7) Differentialdiagnose	21
IV Die Cytomegalie des Erwachsenen	22
V Die Cytomegalie beim Tier	22
VI Hauterscheinungen der Cytomegalie	23
1) Ikterus und hämorrhagische Diathese bei Cytomegalie	23
a) Einige typische Fälle	23
b) Häufigkeit des Auftretens	25
c) Altersverteilung	26
1. beim Neugeborenen und beim jungen Säugling	26
2. beim Klein- und Schulkind	28
3. beim Erwachsenen	28
d) Generalisierte und lokalisierte Form	31
e) Abgrenzung - Differentialdiagnose	31
1. Abgrenzung gegen andere intrauterine Fruchtschäden	31
2. Abgrenzung gegen andere perinatale Krankheiten	32
2) Andere Hauterscheinungen bei der Cytomegalie	33
a) Erythrodermia desquamativa (Leiner)	33
b) Exantheme	34
c) Pyodermien	35
d) Ödeme	35
e) Schleimhauterscheinungen	35
1. Soor	35
2. Stomatitis aphthosa	36
f) Einzelbefunde von Hauterscheinungen	36
C. Zusammenfassung	37
D. Literatur	40
E. Lebenslauf	46

A. EINLEITUNG

Die Cytomegalie stellt im frühesten Kindesalter keineswegs einen extrem seltenen Befund dar, was aus der systematischen Untersuchung des Sektionsgutes hervorgeht. Besonders in den letzten Jahren fand sie viel Beachtung.

Die Beschäftigung mit den intrauterinen Fruchtschäden hat dazu beigetragen, die grosse Bedeutung von Krankheiten und Missbildungen des Embryo und Feten aufzuzeigen. Die Lehre von den Embryo- und Fetopathien und das Studium der perinatalen Sterblichkeit stehen heute im Vordergrund des Interesses. Die Cytomegalie ist auf Grund ihres Vorkommens bei Totgeburten und Neugeborenen Gegenstand verschiedener Forschungsrichtungen. Die Erkrankung tritt ausserdem häufiger bei jungen Säuglingen, seltener beim Klein- und Schulkind auf. Gelegentlich wurde die Cytomegalie auch beim Erwachsenen beobachtet.

Es ist der Zweck dieser Arbeit, die in zwei grosse Teile gegliedert ist, die Hauterscheinungen der Cytomegalie aufzuzeigen. Im ersten Teil wird nach einem historischen Rückblick, der den vielverschlungenen Weg der Krankheitsgeschichte von der Erstbeschreibung der Cytomegalie vor 75 Jahren bis zur Gegenwart aufzeigt, auf die Morphologie eingegangen. Es sollen dabei die Pathohistologie einschl. der Histochemie, die formale Pathogenese der Zellveränderungen sowie die kausale Entstehung der Einschlusskörperbildung behandelt werden.

Im Mittelpunkt der Darstellung steht die Cytomegalie des Kindesalters, da ihr auf Grund der Häufigkeit des Vorkommens die grösste klinische und praktische Bedeutung zukommt. In diesem Abschnitt wird im besonderen der Altersverteilung, der Organlokalisation, der speziellen Organpathologie, der klinischen Symptomatologie, der Diagnose und der Differentialdiagnose Rechnung getragen. Auch die Cytomegalie des Erwachsenen und die Cytomegalie beim Tier finden Erwähnung.

Der zweite Teil der Arbeit ist den Hauterscheinungen gewidmet, denen in vielen Fällen grosse Bedeutung hinsichtlich der Diagnose zukommt. Unter ihnen spielen vor allem der Ikterus und die hämorrhagische Diathese eine grössere Rolle. Aber auch die weniger eindrucksvollen Hautbefunde sollen beschrieben werden. Es wurde versucht durch sorgfältiges Studium der Literatur bei den einzelnen Fällen Gesetzmässigkeiten aufzufinden, welche zur weiteren Aufklärung der Krankheit beitragen könnten.

B. DIE CYTOMEGALIE UND IHRE HAUTERSCH EINUNGEN

I. Historischer Rückblick

Die Cytomegalie als fest umschriebener nosologischer Begriff ist eine "moderne" Krankheit, wenngleich auch der erste Fall bereits im Jahre 1881 veröffentlicht wurde.

Am 23. Juni 1881 gab der Pathologe RIBBERT auf einer Tagung der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn einen "Bericht über einen Fall von partieller kompensatorischer Hypertrophie des Harnkanälchenepithels bei fleckweiser interstitieller Nephritis eines totgeborenen luischen Kindes". RIBBERT's Bezeichnung "Krankheit mit den protozoenartigen Zellen" blieb mehrere Jahrzehnte lang gültig und beinhaltete, dass eine infektiöse Genese durch Protozoen angenommen wurde. 1904 veröffentlichte RIBBERT diese Beobachtung in der Niere - zusammen mit zwei weiteren Befunden in der kindlichen Parotis - unter dem Titel "Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern".

Im gleichen Jahre erfolgte durch JESIONEK und KIOLEME NOGLOU eine Mitteilung "Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines hereditär-luetischen Foetus", wobei ätiologische Beziehungen zur Lues erörtert wurden. Diese auch später immer wieder diskutierte Verknüpfung zwischen Lues und Cytomegalie beruht auf zwei Fehldeutungen, nämlich einmal auf der erst jeweils zu beweisenden ursächlichen Gleichheit bei der Syntropie von Befunden (d. h. von Lues und Cytomegalie), zum andern auf der Gleichsetzung von "Totgeburt" und "Lues". Die Vieldeutigkeit der klassischen Zeichen einer Lues congenita ist durch die Untersuchungen der letzten Jahre vielfach bewiesen worden (OEHME), so dass an der Lues-Diagnose zahlreicher damals mit-

geteilter Krankheitsfälle heute mit Recht gezweifelt werden kann.

Während sich die Anschauungen über die Ätiologie der Cytomegalie seit der Erstbeschreibung auch beträchtlich gewandelt haben, hat die Darstellung der strukturellen Merkmale bis heute Gültigkeit behalten.

Ebenfalls keine neuen Erkenntnisse bezüglich der Ätiologie brachten die Arbeiten bis etwa 1914. Die Darstellungen der Cytomegalie aus Deutschland (LÖWENSTEIN), Italien (PISANO), Frankreich (MOUCHET), der Schweiz (PETTAVEL) und Nordamerika (SMITH und WEIDMANN) vermittelten lediglich weitere Einblicke in die Verbreitung der Krankheit und ihre Lokalisation im Organismus (Kopfspeicheldrüsen, Lunge, Leber, Schilddrüse und Niere). In den Jahren nach 1920 erhielt die Cytomegalie-Forschung neue Aspekte durch drei grundsätzliche Beobachtungen

- 1) das Vorkommen der Cytomegalie beim Tier,
- 2) den Virusnachweis als Krankheitsursache beim Tier,
- 3) das Vorkommen der Cytomegalie beim Erwachsenen.

JACKSON konnte 1920 morphologisch gleichartige Veränderungen in den Speicheldrüsen von Meerschweinchen auffinden, die er jedoch als Folge einer Protozoeninfektion deutete. Diese Ansicht wurde 1926 von COLE und KUTTNER revidiert, die auf Grund von gelungenen Tierpassagen, und zwar Züchtung des infektiösen Agens der Cytomegalie über 7 Meerschweinchenpassagen, die Virusgenese behaupteten und damit die Gültigkeit der RIBBERT'schen Protozoentheorie auch für die menschliche Cytomegalie in Frage stellten. Bereits ein Jahr zuvor hatten GLAHN und PAPPENHEIMER bei einem Cytomegalie-Fall eines 36jährigen Mannes mit den charakteristischen Veränderungen in Lunge, Leber und Dünndarm eine Virusätiologie angenommen und Beziehungen zum Herpesvirus erörtert.

Nun folgten im Schrifttum seit 1921 zahlreiche Veröffentlichungen sowohl über weitere Einzelfälle kindlicher Cytomegalie aus Deutschland (MÜLLER 1922, GIORDANO 1925, WALZ 1926, FEYRTER 1927, WAGNER 1930), Holland (DE LANGE 1922), Schweiz (JAKUBOWICZ 1930), Italien (PARENTI 1933) und Amerika (GOODPASTURE und TALBOT 1921, JACKSON 1922, FARBER und WOLBACH 1932, WANSTROM 1933), als auch über grössere Befundserien (RICH 1932, MC CORDOCK und SMITH 1932, 1934). Besonders die angelsächsischen Länder, in denen der Cytomegalie ein weitaus grösseres wissenschaftliches Interesse entgegengebracht wurde, er-

zielten beachtliche Fortschritte. So gelang vor allem die weitere Aufklärung der Cytomegalie beim Tier (Meerschweinchen: SCOTT 1929, ANDREWS 1930, HUDSON und MARKHAM 1932; Ratten und Mäusen: THOMPSON 1932, 1934; Hamster: KUTTNER und WANG 1934; Maulwürfe: RECTOR 1934). Darüber hinaus wurden auch bei Erwachsenen neue Beobachtungen über die Cytomegalie gesammelt (HARTZ 1935, HAMPERL 1936, PRAWIROHARDJO 1938). Es würde in der historischen Detailbeschreibung zu weit führen, die ansteigende Zahl von Publikationen über die Cytomegalie bis zur Gegenwart zu verfolgen. Neben der experimentellen Bearbeitung der tierischen Cytomegalie, sind vor allem die zusammenfassenden Arbeiten von SMITH und VELLIOS (1950), WYATT und Mitarbeiter (1950) sowie FRANCE (1951), in denen neue Beiträge zur kindlichen Cytomegalie gegeben wurden, zu nennen. Dabei zeigt sich, dass alle genannten Autoren die älteren Anschauungen über die Ätiologie der Cytomegalie verlassen haben und deren Virusgenese vertreten. Auch in Deutschland war das Interesse für diese bisher so rätselhafte Krankheit wieder erwacht, wobei den Untersuchungen von BURMESTER (1949), LINZENMEIER (1952), SEIFERT (1956), OEHME (1957) und GEILER (1957) insofern besondere Bedeutung zukommt, als hier der Versuch unternommen wird, in das verwirrende Bild der Krankheitsabläufe und klinischen Symptomatologie Ordnung zu bringen und eine Einteilung in Formenkreise vorzunehmen.

Es hat sich damit nach einem langen Wege, der reich an Irrungen war, die Auffassung durchgesetzt, dass der Cytomegalie die Bedeutung einer Krankheit *sui generis* zukommt. Allerdings wird die gegenseitige Verständigung durch das Festhalten an unterschiedlichen Synonyma erschwert. Die von RIBBERT 1881 geprägte Bezeichnung "Krankheit mit protozoenartigen Zellen" ersetzen GOODPASTURE und TALBOT 1921 durch den Begriff der Cytomegalie ("Cytomegalia infantum"), um damit das wesentliche morphologische Merkmal der Zellen - (unabhängig von ihrer umstrittenen Ätiologie) - zu charakterisieren. Der Ausdruck "Speicheldrüsenviruskrankheit" (Salivary gland virus disease) geht auf FARBER und WOLBACH zurück (1932). CAPPEL und MC FARLANE fügten als weitere Wortbildung 1947 "Einschlusskörperchenkrankheit" (inclusion body disease) hinzu. Daraus ergibt sich die für die weitere Forschung wenig glückliche Situation einer verwirrenden Nomenklatur. Der Name Cytomegalie hat sich in letzter Zeit jedoch immer mehr durchgesetzt.

Es erscheint aus drei Gründen günstig, an dieser prägnanten Bezeichnung festzuhalten:

- 1) Ist damit das morphologische Merkmal der erkrankten Zelle, nämlich die starke Vergrößerung, erfasst und zugleich eine Abgrenzung gegenüber Riesenzellen anderer Ätiologie gegeben,
- 2) wird bezüglich der Ätiologie beim Menschen nichts vorweggenommen und
- 3) ist dieser Terminus geeignet, sich im üblichen Sprachgebrauch durchzusetzen.

II. Morphologie der Cytomegalie

Die Diagnose beruht, solange deren Sicherung durch Gewebskultur und serologische Reaktionen noch nicht überall möglich ist, auf dem cytologischen Nachweis der Zellveränderungen im Organismus oder in den Körperflüssigkeiten (Urin, Liquor, Speichel). Um daher die Riesenzellen bei der Cytomegalie von denen anderer Ätiologie abzugrenzen und die Besonderheiten der dabei auftretenden Kern- und Zytoplasmaeinschlusskörper gegenüber andersartigen Zelleinschlüssen aufzuzeigen, müssen die morphologischen Zellmerkmale näher definiert werden. Die Möglichkeit der klinischen cytologischen Diagnose aus dem Urinsediment, Liquor oder Speichelsekret beruht letztlich auf einer Kenntnis der cytomegalen Struktur.

1) PATHOHISTOLOGIE

Die Riesenzellen der Cytomegalie erreichen bei voller Entwicklung mit einem mittleren Zelldurchmesser von 30μ ($25 - 40\mu$) die zwei- bis vierfache Grösse der Normalzellen des gleichen Gewebes, wobei die Kern-Plasma-Relation erhalten bleibt. Der rundlich ovale, exzentrisch zur Zellbasis verschobene Zellkern zeigt einen Durchmesser von $10 - 15\mu$.

Dabei liegt das Kernchromatin in kleinen Bröckeln der Kernmembran an, teilweise in Form von Polarkörperchen, in denen ZOLLINGER marginierte neugebildete Nukleolen erblickt. Das eigentliche Charakteristikum der Kernstruktur stellt der im Kernzentrum gelegene, durchschnittlich 8 - 10 μ grosse runde oder eulenaugenartige Kern-Einschlusskörper (künftig EK) dar, um den sich ein optisch heller Hof, der fast bis zur Kernmembran reicht, befindet. Die Struktur dieses Kern-EK zeigt dabei eine gewisse Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium. Bei voller Entwicklung ist der Kern-EK acidophil, zeigt jedoch beim Untergang der Zelle eine Basophilie als Ausdruck einer fortschreitenden intrazellulären Stoffwechselstörung und Degeneration (KALFAYAN). Die meisten Autoren beschreiben eine granuläre Struktur des Kern-EK infolge Anhäufung von mit sauren Farbstoffen anfärbbaren Partikeln (KODOUSEK), in denen dicht gepackte Elementarkörperchen vermutet werden (BURMESTER). MINDER vermisst dagegen Granula oder Elementarkörperchen und erblickt in dem grobwabig-spongiösen Kern-EK einen hypertrophischen Nucleolus als Abwehrreaktion der Zelle mit Übernahme eines Teils des Fermentchemismus. Nach COWDRY entsprechen die Kern-EK dem Typ A, dem auch die Einschlüsse des Herpesvirus zugeordnet werden (KÖHLER).

Im basophilen Zytoplasma der Riesenzellen finden sich etwa 20 basophile, 0,5 bis 3 μ grosse, zuweilen in Reihenform am lumenwärtigen Zellpol angeordnete Zytoplasma-EK mit Plasmavakuolen. Weitere Aufklärung über die Feinstruktur erbrachten die bei einer Pankreas-Cytomegalie erhobenen elektronenmikroskopischen Befunde von MINDER. Überraschenderweise fanden sich im Zytoplasma und in der optisch hellen Kernzone etwa 100 $m\mu$ grosse aggregierte Kügelchen. Ob es sich, wie MINDER vermutet, um das Cytomegalievirus des Menschen handelt, müssen weitere Untersuchungen zu klären versuchen. In der Umgebung der Riesenzellen sind neben den als "Dyschylie" charakterisierten Sekretionsstörungen der Drüsenzellen (SEIFERT und GEILER) in drüsigen Organen unterschiedlich starke interstitielle Zellinfiltrate von Plasma- und Retikulumzellen, Mono- und Lymphozyten, zuweilen auch Erythroblasten zu erkennen, die für die Diagnostik ein wichtiges Kriterium darstellen können.

2) HISTOCHEMIE

Die histochemische Analyse der EK bei der Cytomegalie (DYCKMAN und BELLAMY; DIEZEL; KODOUSEK; SEIFERT) ergibt für Zellkern und Zytoplasma unterschiedliche Befunde. Die Kern-EK weisen auf der Höhe der Entwicklung einen hohen Gehalt an Desoxyribonukleinsäure auf. Die Zytoplasma-EK enthalten dagegen zum überwiegenden Teil Kohlehydrate - und zwar besonders neutrale Mucopolysaccharide bzw. Muco- oder Glykoproteide mit β -Metachromasie. Daneben finden sich Beimengungen an Lipoidproteinen sowie Desoxyribonukleinsäure und Ribonukleinsäure, in denen vorwiegend ausgestossene Kernprodukte zu erblicken sind. In der Kohlehydratkomponente kommt sehr wahrscheinlich die Störung der sekretorischen Zellfunktion zum Ausdruck.

3) FORMALE PATHOGENESE DER ZELLVERÄNDERUNGEN

Die frühesten Umwandlungen der Zelle bei der Cytomegalie scheinen in einer Schwellung des Zytoplasmas und einer Verbreiterung der Mitochondrien zu bestehen. Dieses Verhalten kommt in den basal gelegenen jugendlichen Zellkomplexen der Speicheldrüsenstückchen besonders zum Ausdruck, womit wohl auch die stärkere Ausprägung der Cytomegalie in der Parotis und Submandibularis gegenüber der Sublingualis erklärt werden kann. Inwieweit Beziehungen zum "Helle-Zellen"-System FEYRTERS bestehen (HARTMANN; LINZENMEIER), muss dahingestellt bleiben. Als nächstes tritt - wenn man die Ergebnisse der experimentellen Meerschweincheninfektion auf die menschliche Cytomegalie übertragen darf - nach einer Latenzphase von 12 - 15 Tagen der anfangs schwach, später zunehmend stärker **F e u l g e n** - positive Kern-EK in Erscheinung (WYATT und Mitarbeiter 1950). Daher besteht zunächst nur eine geringe Hofbildung und keine Margination des Kernchromatins. Nach vollendeter Hofbildung tritt nach Angaben von BURMESTER eine Rückwanderung des marginierten Kernchromatins zum Kern-EK unter Verschwinden der Hofbildung auf. In dieser Phase werden dann etwa 6 - 10 Tage nach dem Kern-EK die Zytoplasma-EK sichtbar, die somit immer nach dem Kern-EK entstehen und bereits den Untergang der Zelle infolge einer zunehmenden interzellulären Stoffwechselstörung ankündigen. Es kommt zur Depolymerisie-

nung der Desoxyribonukleinsäure in den Kern-EK, kenntlich an der F e u l g e n - negativen Färbung, der Basophilie und den abnehmenden Extinktionswerten für Methylgrün bei der UV-Absorption, zur Kernpyknose und zum Auftreten sudanpositiver Granula im Zytoplasma. Die absterbende Zelle löst sich von der Basalmembran und wird in die Lichtungen der Schaltstücke ausgestossen, in denen dann massenhaft maulbeerartig angeordnete Zellkomplexe vorhanden sind, welche eine starke PAS-positive Farbreaktion geben. Im Ausfall der F e u l g e n - Reaktion kann damit ein Äquivalentbild für das Alter der Cytomegalie erblickt werden. In gleichem Masse gilt dies für die Stärke der interstitiellen Zellreaktion und für die Dyschylie.

Ab das infektiöse Agens in den sezernierenden Organen zunächst über die Endstücke ausgeschieden wird und dann in die Schaltstückepithelien durch Rückresorption von der Lichtung her eindringt, lässt sich vorerst nicht beweisen, könnte allerdings daraus vermutet werden, dass z.B. in der Parotis bei Cytomegalie eine sehr starke Hypersekretion der Endstücke, die histologisch sonst keine cytomegalen Veränderungen erkennen lassen, beobachtet werden kann, die Hauptlokalisation der Cytomegalie dagegen erst in den Schaltstücken liegt. Das gleiche gilt für die Niere, wo die Tubuli contorti die stärksten cytomegalen Umwandlungen aufweisen, sowie für die übrigen epithelialen Organe.

4) KAUSALE PATHOGENESE DER CYTOMEGALIE

Von den zahlreichen Theorien, denen z. T. nur noch historische Bedeutung zukommt, sollen lediglich die drei wichtigsten genannt werden.

Die von RIBBERT anfangs vertretene Protozoennatur kann wohl aus zwei Gründen als verlassen gelten, einmal, weil die Erreger der Cytomegalie beim Meerschweinchen Bakterienfilter zu passieren vermögen, zum andern, weil die menschliche Cytomegalie auch bei Totgeburten auftritt und eine Plazentapassage für grosse Protozoen kaum möglich ist. Denkbar wäre lediglich eine Infektion durch infiziertes und verschlucktes Fruchtwasser.

Gegen die chemische Induktion der EK spricht das Ergebnis der histochemischen Untersuchungen, vor allem der starke Gehalt an Desoxyribonukleinsäure (ZOLLINGER, WOLMAN). Am wahrscheinlichsten ist daher die Virusnatur der

Cytomegalie, wenngleich einschränkend gesagt werden muss, dass dafür beim Menschen nur indirekte Beweise vorliegen, da eine Übertragung der Krankheit vom Menschen auf das Tier wegen der hohen Artspezifität des Erregers bisher nicht gelungen ist. (KUTTNER und WANG). Ob es sich bei dem EK um ein Reaktionsprodukt der Zelle auf das eingedrungene Virus (MINDER) oder um das Elementarkörperchen selbst handelt (WOLMAN, BURMESTER), ist eine noch umstrittene Frage und es darf in diesem Zusammenhang auf die Referate von PETERS und HEINLEIN auf der Hamburger Pathologen - Tagung 1954 verwiesen werden.

Welche direkten und indirekten Gründe sind es, die für eine Virusgenese sprechen?

- 1) Die Übertragung der Meerschweinchen-Cytomegalie bis zu 7 Tierpassagen (KUTTNER und WANG).
- 2) Die besondere Beziehung der Speicheldrüsen zu den Virusinfektionen im allgemeinen, z.B. die Virusausscheidung im Speichel bei Lyssa, Poliomyelitis, Encephalitis lethargica, Parotitis epidemica, Virusgrippe u. a.
- 3) Die Ergebnisse der Histochemie und Elektronenmikroskopie (MINDER).
- 4) Die Tatsache der diaplazentaren Übertragung, ohne dass der Übertragungsmodus im einzelnen aufgeklärt wäre.

Besonders eindrucksvoll sind jene kindlichen Cytomegaliefälle bei Totgeburten oder kurz nach der Geburt verstorbenen Säuglingen, wo der Zeitpunkt der intrauterinen Infektion aus der teratogenetischen Determinationsperiode nicht-erblicher Organanomalien erklärt werden kann. Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf die durch besondere Reaktionsbereitschaft des Embryos (TÖNDURY) bedingte Embryopathie bei der Cytomegalie einzugehen, doch sei einmal an die nervalen Entwicklungsstörungen mit Mikrogryrien erinnert, deren formale Entstehung nach den Befunden von DIEZEL bis zum vierten Schwangerschaftsmonat möglich ist.

III. Die Cytomegalie des Kindesalters

1) ALTERSVERTEILUNG

Die Cytomegalie des Kindesalters soll auf Grund der Häufigkeit ihres Vorkommens im Mittelpunkt der Darstellung stehen. Die Cytomegalie ist vorwiegend eine Erkrankung des jungen Säuglings, wenn auch später noch vereinzelte Fälle vorkommen. Jenseits des 4. Lebensjahres sind diese selten. Über Cytomegalie beim Erwachsenen liegen bisher 20 Mitteilungen vor. Die intrauterine Infektion stellt dabei zweifellos die Regel dar. Dies zeigt sich beim Neugeborenen in einer schweren Allgemeinerkrankung mit hoher Sterblichkeit, oft schon am ersten Lebenstag. Nach Untersuchungen von SEIFERT und Angaben des Schrifttums bei 168 generalisierten Cytomegaliefällen ergibt sich eine besondere Häufung der Krankheit bei Frühgeburten mit einer Lebensdauer von über 2 Monaten und bei Säuglingen im 2. bis 4. Lebensmonat. Es handelt sich also um jenen Zeitpunkt im Lebenslauf, wo nach GYÖRGY gewaltige Umstellungen im Eiweißhaushalt vor sich gehen, und die relative Hyperalbuminämie verschwindet. Jahreszeitliche Schwankungen, eine Geschlechtsdisposition oder die Bevorzugung einer Rasse war nicht zu beobachten. Auch der geographische Faktor der Verteilung scheint nur eine geringe Rolle zu spielen.

2) ORGANLOKALISATION

Hinsichtlich der Lokalisation der Cytomegalie in den einzelnen Organen, wird allgemein zwischen zwei Formen unterschieden:

a) Cytomegalie mit isolierter Lokalisation in den Kopfspeicheldrüsen

Bei dieser lokalisierten Form sind lediglich die Kopfspeicheldrüsen befallen. Von sämtlichen bisher beschriebenen Cytomegaliefällen waren

ausschliesslich die Kopfspeicheldrüsen mit einer Häufigkeit befallen, die von den einzelnen Autoren zwischen 8 und 32 % mit einem Mittelwert von etwa 10 % angegeben wird. Bedeutungsvoll erscheint die Untersuchung der Parotis, da nach den Erfahrungen von SEIFERT und OEHME in Leipzig diese bei der üblichen Routinesektion zumeist vernachlässigte Speicheldrüse den stärksten Grad der Cytomegalie-Anhäufung aufweist. Die Submandibularis erkrankt ebenfalls relativ oft, die Sublingualis dagegen nur sehr selten (SEIFERT und GEILER). Zu einem gleichen Ergebnis gelangte HARASZTI (bei 22 Cytomegaliefällen: 22 mal Parotis, 9 mal Submandibularis, 2 mal Sublingualis). SEIFERT und OEHME gehen sogar so weit, dass sie bei negativem Befund in Parotis und Submandibularis die Diagnose Cytomegalie ausschliessen.

b) Generalisierte Cytomegalie

Hierunter sind jene Fälle zu verstehen, bei den die Cytomegalie auch ausserhalb der Kopfspeicheldrüse in anderen Organen nachweisbar ist. Nach SEIFERT und OEHME ist bei solchen generalisierten Cytomegaliefällen auch immer eine Cytomegalie der Kopfspeicheldrüse vorhanden. Die generalisierte Form kommt seltener vor. Sie weist eine Häufigkeit von nur etwa 1 % im kindlichen Sektionsgut auf (WYATT; MC CORDOCK und SMITH; AHVENAINEN; FARBER und WOLBACH). SEIFERT gibt 1,5 % und VORTEL sogar 2,7 % an. Es lassen sich dabei hinsichtlich der Lokalisation der generalisierten kindlichen Cytomegalie in den einzelnen Organen einige Gesetzmässigkeiten erkennen, die für die Diagnostik von besonderer Bedeutung sind. Es findet sich z.B. ein bevorzugtes Vorkommen in den sezernierenden epithelialen Organen und in den Lungen.

3) SPEZIELLE ORGANPATHOLOGIE

Die Cytomegalie zeigt in jedem Organsystem Prädispositionsstellen und durch die jeweilige Organstruktur geprägte Besonderheiten der geweblichen Reaktion.

In den Kopfspeicheldrüsen, besonders in Parotis und Submandibularis, sind bevorzugt die Schaltstücke befallen, in den Nieren die proximalen kapselnahen Tubuli contorti (selten dagegen Henle'sche Schleifen, Sammelröhren oder Glomeruli), in der Lunge die Alveolar- und Bronchial-

epithelien (seltener Kapillaren und Interstitien), in der Leber die Gallengänge (seltener oder kaum die Leberzellen, Kapillaren, Pfortaderäste oder periportales Gewebe), im Pankreas die Schaltstücke (seltener die Inseln), in der Schilddrüse das Follikelepithel, in der Nebenniere die Rindenepithelien (seltener das Nebennierenmark), im Magen-Darmkanal die Drüsenepithelien des unteren Dünndarms (seltener das Endothel der submucösen Gefässe), in der Milz die Sinus- und Reticuloendothelien, im Myocard die Muskelfasern mit Ausbildung von Granulomen, im Gehirn die Astrocyten, Mikrocyten und Ependymzellen (seltener Ganglienzellen und retrotheliale Zellen).

4) KLINISCHE SYMPTOMATOLOGIE

Die Fülle der bei der Cytomegalie vorkommenden Symptome zeigt in den verschiedenen Lebensaltern gewisse Gesetzmässigkeiten. Die deutsche und ausländische Literatur legt folgendes klinisches Einteilungsprinzip zugrunde:

a) Cytomegalie beim Neugeborenen

Die Cytomegalie ist keineswegs selten, sondern gewann, seitdem sich das Augenmerk der Pathologie und Pädiatrie in stärkerem Masse darauf richtete, zweifellos eine grössere praktische Bedeutung. Dies trifft insbesondere für die Neugeborenenperiode zu. Zweifellos stellt dabei die intrauterine Infektion die Regel dar. Daher ist die Cytomegalie auch für die perinatale Sterblichkeit bedeutungsvoll. Durch intrauterine Infektion kann ein mangelhaftes Gedeihen hervorgerufen werden, so dass die Kinder untergewichtig sind. Das gehäufte Vorkommen bei Frühgeborenen ist sichergestellt. Unter 76 Fällen (SEIFERT und OEHME) waren 39 Frühgeborene ($\sim 50\%$). Eine so starke Neigung zur Frühgeburt wird nur noch bei der Listeriose gefunden. Durch diese Beziehung zwischen Cytomegalie und Frühgeburt wird die Zahl der Infektionskrankheiten, die zur Frühgeburt disponieren, erhöht und so der noch immer grosse Prozentsatz der "Frühgeburten ungeklärter Ursache" weiter eingeengt.

Beim Neugeborenen ist die Cytomegalie zweifellos dem Morbus hämolyticus neonatorum sehr ähnlich. Erythroblastämie, Gelbsucht, Vergrösserung von Leber und Milz sowie Purpura kommen bei beiden Erkrankungen vor.

Die Hautblutungen in Form von Petechien sowie auch flächenhafte Blutungen werden durch die häufig nachweisbare Thrombocytopenie verursacht. Bei klinisch vermuteter, serologisch aber nicht nachweisbarer Erythroblastose ist die Diagnose einer Cytomegalie bei Neugeborenen sehr wahrscheinlich.

b) Cytomegalie beim jungen Säugling

Die Cytomegalie beim jungen Säugling ist besonders in den ersten vier Lebensmonaten durch Unterschiede in der Organmanifestation gekennzeichnet. Je nach dem klinisch am meisten befallenen Organ können verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden.

1. Pulmonale Verlaufsformen

Bei der pulmonalen Verlaufsform fällt die hohe Syntropie zwischen interstitieller Pneumonie und Cytomegalie sowie Cytomegalie und Keuchhusten auf.

2. Hepato- und splenomegale Verlaufsformen

Bei der hepato-splenomegalen Verlaufsform ist die Differentialdiagnose zur Lues connata manchmal klinisch recht schwierig zu stellen. Während aber bei Kindern mit Lues connata ein Ikterus nur sehr selten vorkommt, findet sich bei Kindern mit Cytomegalie auffallend häufig eine starke und lang anhaltende Gelbsucht.

3. Cerebrale Verlaufsform

Bei der cerebralen Verlaufsform ist die Abgrenzung zur Toxoplasmose notwendig. Hydrocephalus, Krämpfe, Hirnblutungen und postencephalische Störungen können bei beiden Krankheiten beobachtet werden. Auch die früher bei Toxoplasmose als typisch angesehenen interstitiellen cerebralen Verkalkungen sind bei Cytomegalie gefunden worden. Diese Symptome wurden bei AHVENAINEN, AREY, FARBER und CRAIG, FETTERMAN, HAYMAKER und Mitarbeiter, KIDDER, KENNEY, KÖSZEGI, LINZENMEIER - DIEZEL, SEIFERT - BORN, SMITH und VELLIOS, WEISSE, WORTH und HOWARD, sowie WYATT beschrieben. Pathologisch-anatomisch treten bereits makroskopisch schwere Hirnerstörungen mit Verkalkung, Porencephalie, Mikroencephalie, Mikrogryrie und Hydrocephalus in Erscheinung. Histologisch findet sich eine schwere granulierende nekrotisierende Entzündung mit Einbeziehung des Ependyns und der Leptomeninge, insgesamt also das Bild einer chronischen Encephalitis, Ependy-

mitis und Meningitis. Die stammesgeschichtlich jüngeren Hirnanteile sowie der Riechnerv sind bevorzugt befallen, alte Hirnareale (Rauten-, Mittel- und Zwischenhirn) hingegen weitgehend verschont.

4. Gastro-intestinale Verlaufsformen

Die gastro-intestinale Form kann als akute chronische Ernährungsstörung verlaufen. Für das chronische Nichtgedeihen junger Säuglinge kann nach Meinung von SEIFERT und OEHME die Cytomegalie bedeutungsvoll sein, desgl. als Ursache für den plötzlichen Tod. Bei der Differentialdiagnose "Atrophie unklarer Genese" oder "Atrophie bei Cytomegalie" sei auf die bei cytomegalen Kindern öfters auftretenden Missbildungen verwiesen. Pathologisch-anatomisch besteht eine Enterocolitis, in der die Riesenzellen mitunter schwierig zu erkennen sind.

5. Renale Verlaufsform

Besonders wichtig ist die renale Verlaufsform, da die Niere eines der am häufigsten befallenen Organe ist. Die Nierenveränderungen können dabei recht unauffällig sein. Cytologisch ist aber die Diagnose Cytomegalie aus dem Urinsediment möglich, wie die Beobachtungen von FETTERMAN (1952), MERCER und Mitarbeiter (1953), AREY (1954), HAYMAKER (1954), MARGILETH (1955) und BRATENAHL (1956) bestätigen. Histologisch sind die Riesenzellen meist in der Lichtung der proximalen kapselnahen Tubuli contorti nachweisbar, in geringem Masse auch in den Sammelröhren und HENLE'schen Schleifen, sehr selten in den Glomeruli selbst. Fast stets ist eine interstitielle Zellinfiltration zu beobachten.

6. Gemischte Formen

Neben diesen herausgestellten Verlaufsformen sind auch noch Mischformen mit Befall zahlreicher Organsysteme bekannt. Zweifellos kommt in vielen Fällen der Cytomegalie nur die Bedeutung eines Summationsschadens zu, der für den Tod mitverantwortlich ist. Ob dabei andere Erreger wie Bakterien als "Gleitschiene" dienen, und das Cytomegalie-Virus besonders jenseits der Neugeborenen-Periode als Begleitvirus ohne entscheidende pathogene Bedeutung aufzufassen ist, muss der weiteren Forschung vorbehalten bleiben.

c) Cytomegalie beim Klein- und Schulkind

Das Krankheitsbild der Cytomegalie bei Klein- und Schulkindern ist wenig auffällig. Klinisch hat man den Eindruck, dass hier die Cytomegalie einen

Nebenbefund, vielleicht im Sinne eines zusätzlichen Schadens bei chronischen Erkrankungen, wie z.B. der Tuberkulose, abgibt.

5) SYNTROPIE MIT ANDEREN KRANKHEITEN

Aus dem Zusammentreffen von Cytomegalie mit anderen Organkrankheiten können für die Diagnose wichtige Anhaltspunkte gewonnen werden, wobei der Untersucher aber nicht in den Fehler verfallen sollte, aus Einzelbeobachtungen voreilige ätiologische Rückschlüsse zu ziehen. SEIFERT spricht von positiven und negativen Syntropien. Aus dem Zusammentreffen mit anderen Krankheiten lassen sich grundsätzlich vier Deutungsmöglichkeiten ableiten: a) Es liegt eine zufällige Syntropie vor; b) es handelt sich um eine primäre Virusinfektion durch Cytomegalie als Wegbereiter für eine andere Krankheit; (z.B. bakterielle Superinfektion); c) bei Resistenzschwächung durch eine Krankheit flackert eine latente Cytomegalie wieder auf; d) die Organveränderungen stellen Folgezustände eines vorangegangenen Organbefalls durch Cytomegalie dar.

Eine eindeutige positive Syntropie besteht nach SEIFERT bei dem sogen. Erythroblastose-Komplex (ohne Rh-Unverträglichkeit), der interstitiellen Pneumonie und den cerebralen Gewebsveränderungen. Zum Erythroblastose-Komplex (DITTRICH und SEIFERT) wäre zu sagen, dass dabei keine Rh- oder ABO-Unverträglichkeiten wie beim Morbus hämolyticus vorliegen, sondern ein symptomatisches reaktives Geschehen, welches auch anderen Krankheitsbildern (Embryopathia diabetica, Toxoplasmose, Lues, Morbus Gaucher, Glykogenspeicherkrankheit) zukommen kann. Die von manchen Autoren beobachtete positive Syntropie zwischen Cytomegalie und Pertussis (MC CORDOCK und SMITH, KINNEY, RICH), bzw. zwischen Cytomegalie und zystischer Pankreasfibrose (SMITH und VELLIOS, VORTEL) liess sich nach den Untersuchungen von SEIFERT nicht nachweisen. Am eigenartigsten und hervorstechendsten ist jedoch die Syntropie mit der interstitiellen plasmazellulären Pneumonie, die von einigen auch als "Pneumozystitis-pneumonie" und von anderen als "Saccheromykose" bezeichnet wird. Es liegen gleichartige Beobachtungen aus der CSR (VANEK und JIROVEC; KODOUSEK; FINGERLAND und VORTEL; VORTEL), England (BAAR), Finnland (AHVENAINEN), Ungarn (HARASZTI) und Deutschland (DITTRICH; SEIFERT; OEHME; WEISSE; VERRON; KETTLER) vor.

Als negative Syntropie wird von SEIFERT das Zusammentreffen mit Lues, Masern, Toxoplasmose, Rachitis und Missbildungen innerer Organe (Herzfehler) bezeichnet. Der Syntropie mit anderweitigen interstitiellen Organkrankheiten kommt ebenfalls die Bedeutung eines pathognomonischen Hinweiszeichens zu, mindestens in dem Sinne, dass an Cytomegalie gedacht und daraufhin untersucht werden sollte.

6) DIAGNOSE

a) Pathologisch-anatomische Diagnose

Die pathologisch-anatomische Diagnose ist das Ergebnis einer Synthese von Einzelbefunden. Die aus dem Gesamtbild sich ergebende makroskopische Verdachtsdiagnose, muss in jedem Fall histologisch erhärtet werden. Dabei gilt die strenge Forderung, vorerst nur solche Befunde als "Cytomegalie" einzuordnen, bei denen typische Riesenzellen in den Organen nachweisbar sind. Es kommt dabei auf Grund der Häufigkeit des Vorkommens den Kopfspeicheldrüsen, Nieren, Lungen, der Leber, dem Pankreas und dem Gehirn eine grosse Bedeutung zu.

b) Klinische Diagnose

Die klinische Diagnose stellt eine Vermutungsdiagnose dar, denn es ist bisher nur in vereinzelten Fällen gelungen, die Cytomegalie im Urinsediment (FETTERMAN, MERCER, AREY, MARGILETH, HAYMAKER), im Liquor (AREY) und bei Lungenresektionen (GALLAGER, WYATT) zu diagnostizieren. Der zunächst am aussichtsreichsten erscheinende Versuch eines Nachweises der Cytomegalie aus abgesaugtem Speichelsekret ist bisher noch nicht gelungen, wenn man von der Mitteilung LÖWENSTEINS absieht. Die Klinik ist beim Fehlen einer serologischen Methode daher auf indirekte Hinweiszeichen angewiesen, so auf die erwähnten Syntropien (WOLFF), den Nachweis intrakranieller Kalkherde (MERCER), die Untergewichtigkeit der Kinder in bezug auf den Geburtstermin (VERRON) sowie röntgenologische Anzeichen einer embryonalen Schädigung z.B. Doppelkonturierung der Calcanei (OEHME bzw. UEHLINGER; VERRON) oder die Verkalkung der Corticalis der Diaphyse langer Röhrenknochen bei der Epiphysenverkalkung (MERCER).

7) DIFFERENTIALDIAGNOSE

Für die Differentialdiagnose ergeben sich aus den eingangs geschilderten patho-histologischen Merkmalen der Cytomegalie eindeutige Abgrenzungen von anderen Viruskrankheiten. Die Herpes-simplex-Virusinfektion kann zwar auch bei Frühgeburten und bei einem ähnlichen Symptomenkomplex auftreten (Ikterus, Hepato-Splenomegalie, Blutungen, Encephalitis), unterscheidet sich jedoch histologisch durch das stärkere Vorkommen von Nekrosen, kleinerer nur im Zellkern nachweisbarer EK, sowie eine etwas andere Organlokalisation. Bei den APC-Viren ("Adenoidal-, pharyngeal-, conjunctival agents") kommt es lediglich auf dem Höhepunkt der Krankheit zur Entwicklung von 0,25 bis 12 μ grossen basophilen Cytoplasma-EK, bei Varizellen zu kleineren Kern-EK in den Bronchial- und Alveolar-Epithelien, bei der HECHT'schen Riesenzellpneumonie zur Bildung mehrkerniger Riesenzellen mit oxyphilen kleinen EK im Cytoplasma und Kern, bei der "Viral-Pneumonitis" (ADAMS) der Neugeborenen nur zu Cytoplasma-EK im Bronchialepithel beim charakteristischen Desquamativkatarrh der Lunge von Feten (FLAMM) zur Proliferation der Alveolar- und Bronchialepithelien mit basophilen Plasma-EK. Bei der EK-Encephalitis, die von MÜLLER und PETERS zur "subakuten sklerosierenden Leukoencephalitis" (VAN BOGAERT) gekennzeichnet wird, treten eosinophile Kern-EK in Ganglienzellen und Oligodendroglia auf, zuweilen auch Cytoplasma-EK, doch handelt es sich hier um eine Krankheit, die meist bei Klein- und Schulkindern auftritt. Auch sind die Zellen nur wenig vergrössert, so dass die Bezeichnung "cytomegalie inclusion encephalitis" von CAMPBELL zu Fehldeutungen in der Einordnung Anlass geben kann. Das gleiche gilt für die von BEATTY und HAWES geschilderte nicht virusbedingte "Cytomegalie der Nebennieren", bei der 20 - 100 μ grosse Nebennierenrindenzellen mit EK im Zytoplasma (COWDRY Typ B) bei verschobener Kernplasmarelation vorhanden sind und die bei Säuglingen mit Erythroblastose und Missbildungen beobachtet wurde. Die Abgrenzung gegenüber der Toxoplasmose ergibt sich durch den Erregernachweis, gegenüber der Erythroblastose durch die serologischen Untersuchungen, gegenüber anderen Fetosen durch die charakteristischen Zellveränderungen.

IV. Die Cytomegalie des Erwachsenen

Über das Vorkommen der Cytomegalie beim Erwachsenen existieren bisher 20 Beobachtungen. Eigenartigerweise fehlt eine Beteiligung der Kopfspeicheldrüsen. Statt dessen ist das gehäufte Vorkommen in der Lunge und den Schleimhäuten des Verdauungskanals, begleitet von Geschwürsbildungen kennzeichnend. Klinisch hat man den Eindruck, dass die Cytomegalie jenseits der Säuglingsperiode mehr einen Nebenfund, vielleicht im Sinne eines zusätzlichen Schadens bei chronischen Erkrankungen (Tuberkulose, Lues, Blutkrankheiten) darstellt.

V. Die Cytomegalie beim Tier

Das Speicheldrüsenvirus besitzt eine hohe Artspezifität innerhalb der einzelnen Tierspezies, so dass experimentelle Übertragungen der Krankheit und Tierpassagen nur bei der gleichen Tiergattung, besonders gut bei Meerschweinchen, möglich sind. Von epidemiologischer Bedeutung ist die weite Verbreitung im Tierreich (Meerschweinchen, Hamster, Mäuse, Ratten, Mauswürfe, Silberfuchse, Nerze und Affen). Für den Ablauf der Infektion ist die Immunitätslage (hohe Anfälligkeit der tierischen Feten) entscheidend. Aus dem Kontakt mit Tieren lassen sich wichtige Hinweise für die Epidemiologie menschlicher Erkrankungen ableiten, wie sich aus katamnesticen Untersuchungen ersehen liess. Man rechnet daher die Cytomegalie zu den Antropozoonosen mit fakultativer Pathogenität.

VI. Hauterscheinungen bei Cytomegalie

1) IKTERUS UND HÄMORRHAGISCHE DIATHESE BEI CYTOMEGALIE

Von den Hauterscheinungen der Cytomegalie nehmen Ikterus und hämorrhagische Diathese eine so hervorragende Stellung ein, dass ihnen ein eigenes Kapitel gewidmet werden soll. Wie schon im Laufe der Arbeit erwähnt wurde, kommt ihnen eine besondere Bedeutung in bezug auf die Diagnostik zu. Als Beweismittel und zum Zweck einer einfacheren Darstellung seien drei klassische Krankheitsfälle vorausgeschickt.

a) Einige typische Cytomegaliefälle

Fall 1 (OEHME):

Weiblicher Säugling am ersten Lebenstag verstorben.

Fa.: Mutter 25 Jahre, keine Transfusionen, keine Fehlgeburten, kein Tierkontakt.

EA.: Geburtsgewicht 2770 g. Gleich nach der Geburt Auftreten eines starken Ikterus der Haut und vieler petechialer Hautblutungen am ganzen Körper. Deutliche inspiratorische Einziehungen. Leber 2 QF, Milz am Rippenbogen tastbar, Serumbilirubin 3,9 mg%, Diazo direkt positiv. Deutliche Anämie von 14,8 g% Hämoglobin bei 2,34 Mill. Ery. Im Differentialblut 21 Normoblasten; Thrombozyten mit 51000 deutlich vermindert. Eine hämolytische Neugeborenenkrankheit kann auf Grund der serologischen Untersuchung ausgeschlossen werden. Mutter und Kind Blutgruppe A₁D, Antikörper bei der Mutter negativ, direkter Coombs-Test beim Kind negativ. Meinicke bei Mutter und Kind negativ. Sabin-Feldman 1:25 bei Mutter, 1:5 bei Kind positiv. Exitus nach 4 Stunden.

Klinische Diagnose: Umgekehrte hämorrhagische Diathese, Thrombopenie, Verdacht auf Lungenblutungen.

Sektion: Generalisierte Cytomegalie, allgemeiner Ikterus, Splenomegalie (25 g) mit persistierenden Blutbildungsherden. Hepatomegalie (140 g) mit persistierenden Blutbildungsherden, subakuter Hepatitis und Übergang in

hypertrophische Leberzirrhose, Hämorrhagische Diathese (Haut, Lungen, Herzbeutel, Magen, Hirnhäute, Periost). Hämosiderose von Leber und Milz. Fruchtwasseraspiration. Herdförmige granulierende Encephalitis und Meningitis mit perivaskulären und subependymalen Zellinfiltraten.

Fall 2 (WYATT):

Neugeborener weisser weiblicher Säugling wurde von einer 21 Jahre alten, Rh-negativen Mutter entbunden. Wegen diffuser Purpura über den ganzen Körper und ausgesprochener Hepatosplenomegalie wurde der Säugling sofort in die Kinderklinik überwiesen.

Vater Rh positiv, Neugeborenes Rh positiv. Der Blut - K a h n bei Mutter und Säugling negativ. Sofort nach der Entbindung betrug der Ery-Spiegel 4,8 Mill., Hämoglobin 18 Gm, weisse Blutkörperchen 26650/mm³, 3% Erythroblasten, 15% Normoblasten, intensive Polychromatophilie und eine ungenügende Zahl von Blutplättchen. Der Plättchenspiegel wurde 4 Tage später mit 23000 notiert. Die Blutungszeit war merklich verlängert, Retikulozytenspiegel 13,3% und Prothrombinzeit 100%. Ikterus, Purpura und Cyanose stiegen im Krankenhaus fortgesetzt an. Von Diarrhoe mit gelbgrünen Stühlen wurde 10 Tage nach der Geburt berichtet. Während der Krankheit herrschte die konstante Temperatur von 39⁰ C. Die roten Blutkörperchen verblieben konstant auf 4,5 Mill. und das Hämoglobin über 15 Gm. Nach der anfänglichen Geburtsleukozytose blieb der Spiegel auf 11000.

Der Säugling erhielt zahlreiche kleine angemessene Transfusionen, obwohl keine Anämie bestand. Die Blutplättchen blieben erniedrigt. Der Säugling wurde immer schwächer mit Vertiefung der Gelbsucht und Ausbreitung der Purpura. Trotz Bluttransfusionen, Cholin, intravenös verabfolgter Ringerlösung, Vitamin K und Sauerstoffzufuhr starb der Säugling 5 Wochen nach der Geburt.

Die Sektion ergab eine generalisierte Cytomegalie.

Fall 3 (VIDARI):

Eine gesunde 19jährige Erstgebärende (Lues durch entsprechende Reaktion ausgeschlossen) brachte nach normalem Schwangerschaftsverlauf im 9. Monat ein Kind von 2150 g spontan zur Welt.

Das Neugeborene wies schon bei Geburt eine diffuse ikterische Färbung und eine auf die gesamte Haut ausgedehnte und in Form von zahlreichen Flecken in Erscheinung tretende hämorrhagische Purpura auf. Die Blu-

tungszeit war verlängert. Aus der Nase und aus der Stichöffnung an einer Fingerkuppe (Blutentnahme) kam es zu einem tropfenweise vor sich gehenden Blutaustritt, der 24 Stunden lang anhielt. Zu diesem Zeitpunkt deckte die Blutuntersuchung das Vorhandensein einer Erythroblastose mit Thrombopenie auf. Im Kreislaufblut waren 10% Erythroblasten vorhanden, die fast alle zur Kategorie der acidophilen Erythroblasten gehörten. Die Polychromatophilen waren selten und die Basophilen fehlten vollkommen. Beträchtlich hingegen war die Anisocytose. Ausserdem fand sich Lebervergrösserung und Milzschwellung. Die mikroskopische Untersuchung zeigte in der Leber, in der Milz und in der Niere die Gegenwart von zahlreichen ausgedehnten hämatopoetischen Herden auf, die fast ausschliesslich aus unreifen Zellen der roten Reihe - angefangen von basophilen bis zu acidophilen Erythroblasten - zusammengesetzt waren.

Dieser Befund, welcher also das Bild einer erythrämischen Myelose bei einem schweren Neugeborenen-Ikterus, im Sinne GIERKE's, mit einer Hämorrhagie von makulösem Charakter ergänzte, war durch die Gegenwart von zahlreichen typischen protozoen-ähnlichen Zellen in verschiedenen Organen kompliziert.

Schon diese drei aus der in- und ausländischen Literatur ausgewählten Krankheitsfälle, von denen noch beliebig viele angeführt werden könnten, zeigen mit dem sog. "Erythroblastose - Komplex", wie er von SEIFERT und OEHME genannt wird, eine auffällige Übereinstimmung. Bereits im Kapitel über die Syntropien wurde auf das gleichzeitige Vorkommen von Ikterus, hämorrhagischer Diathese, Anämie, Hepato- bzw. Splenomegalie und persistierenden extramedullären Blutbildungsherden hingewiesen. Hinsichtlich der Hauterscheinungen interessiert in erster Linie Ikterus und hämorrhagische Diathese, während die anderen Symptome lediglich die Verdachtsdiagnose Cytomegalie stützen helfen.

b) Häufigkeit des Auftretens

Um einen Überblick über die Häufigkeit des Auftretens von Ikterus und hämorrhagischer Diathese bei der Cytomegalie zu gewinnen, wurden 271 Krankheitsfälle aus der dieser Arbeit zugrunde liegenden Literatur daraufhin untersucht, und das Ergebnis in einer Tabelle festgehalten.

Tabelle 1

	I	II	III	IV	V
Anzahl der Fälle	Ikterus	hämorrh. Diathese	Ikterus + häm. Diathese	Ikterus allein	häm. Diathese allein
271	54 = 20 %	44 = 16 %	33 = 12 %	21 = 7,5 %	11 = 4 %

Diese Zusammenstellung nimmt weder Rücksicht auf das Alter der Patienten, noch auf den Organbefall. Es wurde mit Ausnahme der Fälle von Erwachsenen-Cytomegalie das gesamte erreichbare Krankengut der Cytomegalie des Kindesalters erfasst.

c) Altersverteilung

Dieser an sich schon eindrucksvolle Zahlenspiegel wird noch wesentlich verstärkt, wenn man bei der Zusammenfassung der Cytomegaliefälle eine Unterscheidung in verschiedene Altersgruppen trifft. So wurde das Krankengut nach dem Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese entsprechend der nachstehenden Einteilung untersucht.

1. Beim Neugeborenen und beim jungen Säugling

Neugeborene und frühgeborene Säuglinge scheinen besonders anfällig für die Infektion zu sein, was bereits im Abschnitt III, Erwähnung gefunden hat. Nach Untersuchungen von MEDEARIS setzen sich 32% aller Fälle aus Neugeborenen zusammen, wobei 55% auf Frühgeburten entfallen. Auch bei SEIFERT machen die Frühgeburten die Hälfte aller Neugeborenen-Fälle aus.

In der Neugeborenenperiode nehmen die Hauterscheinungen und von diesen in erster Linie Ikterus und hämorrhagische Diathese eine hervorragende Stellung ein.

Bei Totgeburten und Frühgeburten vom achten Monat an, lässt sich aus den meist spärlichen Angaben älterer Untersucher (RIBBERT, JESIONEK, PISANO) nur die kursorische Angabe "Syphilis" entnehmen. In der neu-

eren Literatur (SMITH und WEIDMANN, MÜLLER, WALZ, WYATT, MEDEARIS, OEHME) wird ein Zusammenhang mit der Lues streng verneint. WALZ beschreibt das Bild einer Erythroblastose mit Hydrops; auf Hämorrhagien und extramedulläre Blutbildung weisen MÜLLER und WYATT hin. Die Wa.-R. war in ihren Fällen immer negativ. Auf das Fehlen von Antikörpern macht WYATT aufmerksam. Aus diesen wenigen Befunden zeichnet sich ein einheitliches Bild noch nicht ab, wenn auch manche Gesichtspunkte auf die Erythroblastose deuten.

Bei den Kindern bis 6, höchstens 10 - 12 Wochen Lebensdauer, zeigt sich der Erythroblastose-Komplex als ziemlich scharf umrissenes Bild. Im Vordergrund steht ein Ikterus oft schwerster Art mit hämorrhagischer Diathese, die in zahlreichen Fällen zu tödlichen Blutungen führt. Vielfach ist eine deutliche Hepato- und Splenomegalie mit Hämosiderose dieser Organe vorhanden. Das Blutbild weist oft Anämie, Anisozytose, Poikilozytose und Polychromasie, seltener kernhaltige Erythrozyten auf; die Thrombozyten sind meist stark vermindert. Histologisch trifft man eine deutliche extramedulläre Blutbildung in Leber, Milz und Nieren an, weit über die Menge und Zeit des physiologischen Vorkommens hinaus. Die drei zu Beginn des Abschnitts "Hauterscheinungen" ausführlich beschriebenen Krankheitsfälle unterstreichen den Symptomenkomplex, der durch Ikterus und hämorrhagische Diathese schon makroskopisch so augenfällig ist und dienen gleichzeitig als Beweis.

Um auch hier einen zahlenmässigen Vergleich zu gewinnen, wurden 158 Cytomegaliefälle aus der dieser Arbeit zugrunde liegenden Literatur, bis zu einem Sterbealter von 3 Monaten, nach dem Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese untersucht und tabellarisch erfasst.

Tabelle 2

	I	II	III	IV	V
Anzahl der Fälle	Ikterus	hämorrh. Diathese	Ikterus + häm. Diathese	Ikterus allein	häm. Diathese allein
158	51 = 32 %	42 = 26 %	35 = 23 %	16 = 10 %	7 = 5 %

Aus der Tabelle geht hervor, dass gerade in der Neugeborenen-Periode unverhältnismässig oft Ikterus und hämorrhagische Diathese die Cytomegalie begleiten. Bemerkenswert mag noch erscheinen, dass von den 15 Fällen, in denen Ikterus als Alleinbefund registriert wurde, er achtmal mit interstitieller plasmazellulärer Pneumonie vergesellschaftet war.

2. Beim Klein- und Schulkind

In diese Gruppe gehören alle Krankheitsfälle der Cytomegalie mit einem Sterbealter zwischen 3 Monaten und etwa 14 - 15 Jahren. In der Literatur sind 93 Krankheitsfälle dieses Zeitabschnittes erfasst, wobei je 3 mal Ikterus und hämorrhagische Diathese auftraten (2 mal Ikterus und hämorrhagische Diathese gemeinsam, je einmal Ikterus und hämorrhagische Diathese allein). In Anbetracht der geringen zahlenmässigen Bedeutung erübrigt sich wohl die prozentuale Aufteilung.

3. Beim Erwachsenen

Bei den insgesamt 20 Fällen, die in der Weltliteratur bis heute veröffentlicht wurden, finden sich keinerlei Angaben über das Vorkommen von Ikterus und hämorrhagischer Diathese.

Auf Grund der Unterteilung in die einzelnen Altersgruppen ergibt sich ein einigermaßen klares Bild über das Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese bei der Cytomegalie. Obwohl eine gewisse Unvollständigkeit der Daten in Betracht gezogen werden muss, kann die hohe Frequenz, mit der die beiden Hauterscheinungen beim Neugeborenen und beim jungen Säugling bis zu einem Alter von 3 Monaten auftreten, nicht übersehen werden. Fast alle namhaften Autoren (BURMESTER, LINZENMEIER, SEIFERT, OEHME, GEILER, WYATT, SMITH, FRANCE, FARBER, WOHLBACH, MERCER und MEDEARIS) sehen im sogen. "Erythroblastose-Komplex", also in der Kombination von Ikterus mit hämorrhagischer Diathese, die klassische und typische Verlaufsform dieser Altersgruppe. MEDEARIS veröffentlichte Tabellen, nach denen sich für das Vorkommen von Ikterus und hämorrhagischer Diathese bei Cytomegalie der Neonatalperiode, wie er sie nennt, Prozentsätze zwischen 50 - 70 % ergaben. Es darf wohl gesagt werden, dass die anderen Altersgruppen im Hinblick auf den Erythroblastose-Komplex vernachlässigt werden dürfen. Um das Ergebnis abzurunden, sei noch eine Tabelle (3) angeführt, in der eine Reihe von Fällen im Alter von 1 Stunde bis zu 2 Jahren auf das Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese untersucht wurde.

Tabelle 3

Autor ⁺⁾	Alter	Ikterus	hämorrh. Diathese
Burmester ₁	1 Stunde	-	+
Giordano ₁	1 Stunde	-	-
Kidder	1 Stunde	+	-
Wanstrom	6 Stunden	-	+
Kaplan	15 Stunden	+	+
Cappel und Mc. Farlane ₁	16 Stunden	+	+
Andrews und Miller	1 Tag	+	+
Vidari	1 Tag	+	+
Oehme ₁	1 Tag	+	+
Mc. Cordock und Smith	1 Tag	+	+
Smith und Vellios ₁	2 Tage	+	+
Oehme ₂	2 Tage	+	+
Farber und Wolbach ₁	2 Tage	+	+
Haymaker	4 Tage	+	+
Medearis	13 Tage	+	+
Burmester ₂	6 Tage	-	-
Jakubowicz	6 Tage	-	+
Hartmann	7 Tage	+	+
Mouchet	8 Tage	-	+
Mulazzi	9 Tage	+	+
Cappel und Mc. Farlane ₂	9 Tage	+	+
Smith und Vellios ₂	9 Tage	+	+
Pettavel	10 Tage	+	+
Smith und Vellios ₃	11 Tage	-	+
Farber und Craig	14 Tage	+	+
Wagner	14 Tage	+	+
Kinney	14 Tage	-	+
Mercer	17 Tage	+	+

⁺⁾ Dieser Tabelle liegen die Angaben von LINZENMEIER (1952) zugrunde, die anhand der bis 1957 erschienen Literatur ergänzt wurden.

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Autor	Alter	Ikterus	hämorrh. Diathese
Farber und Wolbach ₂	20 Tage	-	+
Linzenmeier	24 Tage	+	+
Wyatt ₁	5 Wochen	+	+
Worth und Howard	6 Wochen	+	+
de Lange	6 Wochen	+	+
Goodpasture und Talbot	6 Wochen	-	-
Smith und Vellios ₄	6 Wochen	+	-
Wyatt ₂	7 Wochen	+	+
Smith und Weidenkam	8 Wochen	-	-
Müller ₁	8 Wochen	-	-
Müller ₂	8 Wochen	+	-
Kalfayan	10 Wochen	-	-
Margileth	15 Wochen	+	+
Wyatt ₃	3 Monate	-	+
Oehme ₃	3 Monate	-	+
Löwenstein	3 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₁	3 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₂	3 Monate	-	-
Oehme ₄	4 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₃	4 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₄	4 1/2 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₅	5 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₆	6 Monate	-	+
Smith und Vellios ₅	6 1/2 Monate	-	+
Wyatt ₄	14 Monate	-	-
Jackson	15 Monate	-	-
Mc Cordock und Smith ₇	2 Jahre	-	-

d) Generalisierte und lokalisierte Form

Es wäre sehr interessant zu wissen, inwieweit sich die generalisierte und die lokalisierte, also auf die Kopfspeicheldrüse beschränkte Form der Cytomegalie hinsichtlich des Auftretens von Ikterus und hämorrhagischer Diathese unterscheiden. Leider ist dies bei den meisten in der Literatur aufgezeichneten Krankheitsfällen nicht möglich, da die Speicheldrüsenuntersuchung nicht zur Routinesektion gehört und deshalb Angaben darüber fehlen. Erst in der neuesten Literatur finden sich vereinzelte Berichte, wobei die Tendenz dahin zu gehen scheint, dass bei der lokalisierten Form der Erythroblastose-Komplex fehlt. So berichtet MEDEARIS, dass der für die Neonatalperiode typische Krankheitsverlauf (Ikterus und hämorrhagische Diathese) bei Kindern mit Einschlüssen in nur einem Organ fehlt oder zumindest sehr selten ist. OEHME kann 76 Fälle (14 generalisierte und 62 unilokuläre Formen) nachweisen, die von ihm selbst untersucht wurden und bei denen die Speicheldrüsenresektion vorgenommen wurde. Bei den 14 generalisierten Cytomegaliefällen traten zweimal Ikterus und hämorrhagische Diathese gemeinsam auf. Unter einer Anzahl von 62 lokalisierten Formen konnte nur fünfmal eine hämorrhagische Diathese nachgewiesen werden.

e) Abgrenzung - Differentialdiagnose

Da gerade Ikterus und hämorrhagische Diathese noch bei verschiedenen anderen Krankheiten auftreten, von denen Embryo, Säugling und Kleinkind befallen werden, ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung notwendig.

1. Abgrenzung gegen andere intrauterine Fruchtschäden (Embryo- und Fetopathien)

Als Fruchtschäden im engeren Sinne bezeichnet man im Rahmen der pränatalen Pathologie Störungen, die während der Embryonalperiode, d. h. im ersten Schwangerschaftsdrittel die Frucht treffen. Die Embryopathien sind meist Folgen von Virusinfektionen, die von der Mutter vor vollständiger Ausbildung der Plazenta auf die Frucht übergehen.

Unter diesen infektionsbedingten Embryopathien kommen zweifellos auch stoffwechselbedingte Störungen vor, z. B. die Embryopathia diabetica.

Im Gegensatz zu den Viren, die in jedem Stadium die intakte Plazenta durchdringen können, sind Schäden durch Bakterien, Treponemen und Toxoplasmen erst im zweiten Trimenon der Schwangerschaft zu befürchten. Die Symptomatik dieser Fetopathien - u. a. der Listeriose, Lues connata und Toxoplasmose - hat Ähnlichkeit mit der Cytomegalie.

Neben den erwähnten Fetopathien ist vor allem auch der Morbus hämolyticus neonatorum zu nennen, da gerade beim Neugeborenen die Differentialdiagnose zwischen Cytomegalie und Erythroblastose ausserordentlich schwer sein kann. Ikterus, Anämie und Erythroblastämie, Hautblutungen und Thrombozytopenie kommen bei beiden Erkrankungen vor. Allerdings scheinen die Hautblutungen bei Cytomegalie stärker und die Thrombozytopenie deutlicher ausgeprägt zu sein. FONIO gibt einen Überblick über das Ausmass der Thrombozytopenie bei 134 Kindern mit Morbus haemolyticus neonatorum:

annähernd normale Thrombozytenwerte	bei 83 Kindern
bis 100000 Thrombozyten	bei 33 Kindern
bis 50000 Thrombozyten	bei 18 Kindern

Vergleichende Angaben bei Cytomegalie an einem grösseren Krankengut liegen leider bisher noch nicht vor. Eine Neigung zu Frühgeburt und Missbildungen werden bei Morbus haemolyticus neonatorum vermisst, dagegen bei Cytomegalie beobachtet. Bei klinisch vermuteter, serologisch aber nicht nachweisbarer Erythroblastose (C o o m b s - Test), ist die Diagnose Cytomegalie sehr wahrscheinlich.

Die Abtrennung von der Toxoplasmose ist nur bei der cerebralen Verlaufsform der Cytomegalie notwendig. Auch hier treten Ikterus, Erythroblastämie und Anämie auf, dagegen meist keine Hautblutungen. Der Nachweis der Erreger gelingt mit dem S a b i n - F e l d m a n - Test.

Die Listeriose wird ebenfalls durch Erregernachweis oder miliare Granuloma zum Unterschied von der Cytomegalie diagnostiziert; nur besteht auch hier eine starke Neigung zur Frühgeburt.

Die Lues connata kann durch Erregernachweis und die entsprechenden Seroreaktionen abgetrennt werden.

2. Abgrenzung gegen andere perinatalae Krankheiten

Neben der Abgrenzung der Cytomegalie von den Fruchtschäden müssen gerade beim Neugeborenen andere perinatale Krankheiten angeführt wer-

den, die differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten können. Hier ist in erster Linie die meist vom Nabel ausgehende Sepsis zu nennen. Im Hinblick auf den Ikterus bei der Cytomegalie müssen neben den aufgeführten Fetopathien andere symptomatische Gelbsuchtsformen ausgeschlossen werden; der "Ikterus prolongatus Frühgeborener", hämolytischer Ikterus, die seltene Hepatitis des jungen Säuglings mit Milz- und Leberschwellung (WEISSE) und Gallengangmissbildungen. Hinweise auf eine Atresie oder Hypoplasie der Gallenwege sind dabei eine cholestatische Leberzirrhose, abnorme Lage und Grösse der Gallenblase und die Kombination mit anderen Fehlbildungen (Zwerchfelldefekte, Lage- und Formanomalien des Pankreas sowie der Milz u. a.).

Beim Neugeborenen kommen differentialdiagnostisch ferner angeborene oder erworbene Blutungsübel in Frage, so die neonatale thrombozytopenische Purpura, bei der Thrombozytenagglutinine nachweisbar sind, oder andere teils bekannte oder unbekannte Ursachen des "Morbus hämorrhagicus neonatorum".

2) ANDERE HAUTERSCHEINUNGEN BEI DER CYTOMEGALIE

Von den Hauterscheinungen, die im Zusammenhang mit der Cytomegalie auftreten können, nehmen Ikterus und hämorrhagische Diathese zweifellos die erste Stelle ein, und wurden deshalb auch in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt. Aber auch die anderen, nicht so eindrucksvollen Befunde sollen Erwähnung finden.

a) Erythrodermia desquamativa (LEINER)

Im hier ausgewerteten Krankengut der in- und ausländischen Literatur (bisher 281 Fälle) tauchte fünfmal als Nebenfund der Cytomegalie das Bild einer Erythrodermie auf. Auffällig ist, dass drei dieser Fälle von Erythrodermia desquamativa (LEINER) bei Cytomegalie von VORTEL in einer Zusammenstellung von insgesamt 21 Krankheitsfällen veröffentlicht wurden.

Fall 3: 3 1/2 Monate alter weiblicher Säugling, erkrankte an einer Erythrodermia desquamativa (LEINER).

- Fall 5: 4 Monate alte weibliche Zwillings-Frühgeburt. Mit 1 1/2 Monaten erkrankte der Säugling an Erythrodermia desquamativa (LEINER).
- Fall 12: 2 Monate alter männlicher Säugling, der unter dem Bild einer Erythrodermia desquamativa (LEINER) erkrankte. Keratomalacie am linken Auge.

OEHME berichtete 1957 über das Auftreten einer Erythrodermia desquamativa (LEINER) bei einem 2 1/2 Monate alten Säugling.

Ebenfalls vom Auftreten einer Erythrodermia desquamativa (LEINER) berichtet HARASZTI:

2 Monate alter männlicher Säugling erkrankte an Erythrodermia desquamativa (LEINER) mit Soor, Sepsis und Bronchopneumonie.

Das Zusammentreffen von Cytomegalie und der LEINER'schen Erythrodermie ist wahrscheinlich zufällig. Sollten sich jedoch in Zukunft analoge Kombinationsfälle vermehrt beobachten lassen, müsste der Ursache hierfür nachgegangen werden.

b) Exantheme

Bei den hier berücksichtigten 281 Cytomegaliefällen fand sich fünfmal als Nebenfund ein Exanthem, dessen Erscheinungsbild aus den im folgenden aufgeführten Fällen hervorgeht.

FRANCE (1951):

Fall einer 2 Monate alten weiblichen Frühgeburt mit Ikterus, Hepatomegalie, Hautexanthem, Pyelonephritis und interstitieller Bronchopneumonie.

CAMPBELL (1952)

berichtete über einen Fall mit disseminierten Flecken und Papeln.

WYATT, SAXTON, LEE und PINKERTON (1950)

veröffentlichten den Fall eines 14 Monate alten weiblichen Kleinkindes. Es fand sich ein bläulichroter maculopapulöser Ausschlag auf Schenkeln, Armen und Rücken.

MEDEARIS (1957):

Krankheitsfall eines 8 Monate alten weissen männlichen Kleinkindes. Bei der Einlieferung wies es einen papulösen Ausschlag über dem Abdomen auf und eine Hepatosplenomegalie wurde bemerkt. Während des Hospitalaufenthaltes zeigte sich ein Ausschlag, der entweder für ein "Dreitagefieber" (*roseola infantum*) oder für einen Arzneimittel-ausschlag gehalten wurde.

KÖSZEGI und PIUKOWICH (1955):

Es handelte sich um einen 3 Monate alten Jungen, der bei Geburt 4350 g wog. Im Alter von 2 Wochen traten Hautausschläge auf, die bald wieder verschwanden. Im Bereich des Gesässes kam es zu einer Ulceration.

c) Pyodermien

Der Befund einer Pyodermie konnte bei 3 Fällen von Cytomegalie festgestellt werden, wohl ebenfalls im Sinne einer zufälligen Kombination.

d) Ödeme

Verhältnismässig häufig finden sich bei Cytomegalie-Kindern Ödeme, doch entbehren die Krankengeschichten leider einer genauen Angabe über die Art des Ödems. Insgesamt konnten bisher 20 Fälle mit Ödemen nachgewiesen werden (BURMESTER, OEHME, WYATT, SMITH und VELLIOS, MEDEARIS u. a.).

OEHME (1957) und LÖWENSTEIN (1907) berichten über je einen Fall von Status-thymolympathicus.

e) Schleimhauterscheinungen**1. Soor**

Nicht nur Erkrankungen der Haut, sondern auch solche der Schleimhaut können mit der Cytomegalie vergesellschaftet sein. In der Literatur sind drei Fälle von Soor der Wangenschleimhaut angegeben (zwei von OEHME, einer von HARASZTI).

2. Stomatitis aphthosa

RICH (1932) veröffentlichte fünf Fälle von Kleinkindern im Alter von 2 1/2 Monaten bis zu 2 Jahren mit Keuchhusten. Dabei trat mitunter eine Stomatitis aphthosa auf.

f) Einzelbefunde von Hauterscheinungen

Schon im Jahre 1930 beschrieb JAKOBOWICZ' das Vorkommen von Rhagaden an den Händen bei einem Fall von Cytomegalie, während BIRDSONG (1956) eine Schuppung der Hände feststellte.

Bemerkenswert erscheint vielleicht noch ein Fall eines Cytomegalie-Kindes von 8 Wochen, den MÜLLER (1922) beschrieb. Es fanden sich eine Psoriasis palmaris et plantaris und fibrinöse Beläge am weichen Gaumen.

Bemerkenswert ist, dass sämtliche Kinder, die diese vorstehend erwähnten Hauterscheinungen aufwiesen, bereits ein Alter von 2 bis 2 1/2 Monaten überschritten hatten. An der Zufälligkeit des Zusammentreffens mit der Cytomegalie dürfte kein Zweifel bestehen.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Das Sphinxartige Wesen der Cytomegalie - auch Speicheldrüsenvirus-Krankheit, Einschlusskörperkrankheit, Cytomegalic inclusion body disease genannt - wird durch einen Rückblick auf die Entwicklung der Krankheit in den vergangenen Jahrzehnten offenbar. Zahlreiche Irrwege und Fehldeutungen bestimmten den Weg zur Erforschung dieser Viruskrankheit bis zur Gegenwart.

Als erster beschrieb RIBBERT, im Jahre 1881, die morphologischen Zellveränderungen bei der Cytomegalie, die bis heute noch Gültigkeit haben. Während RIBBERT damals Protozoen als Erreger ansah, gilt die Virusätiologie heute als sehr sicher erwiesen.

Die Diagnose "Cytomegalie" beruht vorerst - in Ermangelung anderer Untersuchungsmethoden (Gewebskultur, serologische Reaktionen) - auf dem cytologischen Nachweis der charakteristischen Riesenzellen entweder im Gewebe oder in den Körperflüssigkeiten. Die Hauterscheinungen bei der Cytomegalie können beim Stellen der Vermutungsdiagnose, zumindest solange der cytologische Nachweis nicht erbracht ist, von grosser Bedeutung sein.

Beim Studium von Krankenberichten fällt das häufige gemeinsame Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese auf. So konnte bei 271 Cytomegaliefällen im Kindesalter 54 mal Ikterus (= 20%) und 44 mal hämorrhagische Diathese (= 16%) nachgewiesen werden. 33 mal (= 12%) traten Gelbsucht und hämorrhagische Diathese gemeinsam auf. Diese Zahlen und Prozentsätze werden noch eindrucksvoller, wenn bei den Krankheitsfällen eine Unterteilung in drei Altersgruppen vorgenommen wird. Es ergibt sich, dass die Cytomegalie fast ausschliesslich beim Neugeborenen und jungen Säugling Ikterus und hämorrhagische Diathese als Begleiterscheinungen hat, während diese Befunde beim Klein- und Schulkind nur eine ganz untergeordnete Rolle spielen. Beim Erwachsenen konnte in keinem einzigen Falle Gelbsucht und hämorrhagische Diathese festgestellt werden. Von 158 Cytomegalie-Kindern mit einem Sterbealter bis zu 3

Monaten fand sich 51 mal (= 32%) ein Ikterus, 42 mal (= 26%) eine hämorrhagische Diathese; 35 mal (= 23%) kamen Ikterus und hämorrhagische Diathese gemeinsam vor. Neben Ikterus und hämorrhagischer Diathese bestehen fast immer Anämie, Hepatosplenomegalie und persistierende extramedulläre Blutbildungsherde, weshalb man auch vom Erythroblastosekomplex spricht. Die Verlaufsform über den Erythroblastosekomplex wird von fast allen namhaften Autoren als typisch und klassisch für die Cytomegalie dieser Altersgruppe angesehen.

Wegen der Unvollständigkeit der Angaben können hinsichtlich des Organbefalls, man unterscheidet hier zwischen einer lokalisierten und einer generalisierten Form der Cytomegalie, kaum Schlüsse auf das Vorkommen von Ikterus und hämorrhagischer Diathese gezogen werden.

Bei der lokalisierten Form der Cytomegalie scheint das Auftreten von Ikterus und hämorrhagischer Diathese nicht vorzukommen.

Da verschiedene Krankheiten des frühen und frühesten Kindesalters sehr ähnliche Erscheinungen (Ikterus und hämorrhagische Diathese) hervorrufen, ist stets eine differentialdiagnostische Abgrenzung notwendig. So ist z. B. die Cytomegalie beim jungen Säugling dem Morbus haemolyticus neonatorum so ähnlich, dass eine Unterscheidung nur durch die Serologie möglich ist. Auch die Abtrennung von anderen Fruchtschäden (Lues connata, Toxoplasmose, Listeriose) wurde erörtert. Die weiteren bei der Cytomegalie gelegentlich gesehenen Hauterscheinungen (Erythrodermien, Exantheme, Pyodermien, Ödeme u. a.) wurden erwähnt und Angaben über deren Häufigkeit gemacht.

Es sei mir gestattet, dem Direktor der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München, Herrn Professor Dr. A. MARCHIONINI für die Arbeitserlaubnis in seinem Haus ergebenst zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Privat-Dozent Dr. Th. NASEMANN für die Überlassung des Themas, für sein in jeder Weise grosszügiges Entgegenkommen und das Interesse, das er der Durchführung der Arbeit entgegenbrachte.

D. LITERATUR

1. Adams, J. M. : Congenital pneumonitis in newborn infants.
Amer. J. Dis. Child. 75, 544 (1948).
2. Ahvenainen, E. K. : Inclusion disease or generalized salivary
gland virus Infection. Report of five cases.
Acta path. Scand. Suppl. 93, 159 (1952).
3. Alexander, W. S. : Generalized cytomegalic inclusion disease
in a newborn infant.
J. Path. Bact. 65, 375 (1953).
4. Amromin, G. : Generalized salivary gland virus infection.
Report of a case of its occurrence in an adult.
Arch. Path. 56, 323 (1953).
5. Arey, J. B. : Cytomegalic inclusion disease in infancy.
Amer. J. Dis. Child. 88, 525, (1954).
6. Beatty, E. C. jr. and Ch. R. Hawes:
Cytomegaly of the adrenal gland.
Amer. J. Dis. Child. 89, 463 (1955).
7. Bellamy, J. : Cytomegalic inclusion body disease accuring
in twins.
Amer. J. Clin. Path. 24, 1040 (1954).
8. Birdsong, M., D. E. Smith, F. N. Mitchell and J. H. Corey:
Generalized cytomegalic inclusion disease
in newborn infants.
J. Amer. Med. Ass. 162, 1305 (1956).
9. Burmester, F. : Das Speicheldrüsenvirus des Menschen.
Virch. Arch. 317, 165 (1949).

10. Campbell, A.M.G., J. Guy and W.G. Walter:
Two cases of cytomegalic inclusion encephalitis.
Arch.Dis.Child. 27, 507 (1952).
11. Mc. Cordock, H.A. and M.G. Smith:
Intranuclear inclusions: Incidence and possible significance in whooping cough and in variety of other conditions.
Amer.Dis.Child. 47, 771 (1934).
12. Diezel, P.B.:
Mikrogyrie infolge cerebraler Speicheldrüsen-virusinfektion im Rahmen einer generalisierten Cytomegalie bei einem Säugling.
Virch.Arch. 325, 109 (1954).
13. Dittrich, J.K. und G. Seifert:
Zur Frage der Beziehungen zwischen Cytomegalie, interstitieller Pneumonie und Erythroblastose.
Zschr. Kinderh. 73, 639 (1953).
14. Dyckman, J. and J. Bellamy:
Histochemical studies in cytomegalic inclusion disease.
Arch.Path. 56, 360 (1953).
15. Farber, S. and J.M. Craig:
Clinical pathological conference (cytomegalic inclusion disease).
J.of Pediatr. 48, 800 (1956).
16. Flamm, H.:
Die pränatalen Infektionen des Menschen.
G. Thieme-Verl., Stuttgart 1959.
17. Gallager, H.St.:
Cytomegalic inclusion disease of infancy. Report of a case associated with cysts of the lung; with recovery following lobectomy.
Amer.J.Clin.Path. 22, 1147 (1952).

18. Geiler, G.: Über die Erwachsenenform der Cytomegalie.
Frankf. Z. Path. 68, 507 (1957).
19. Hartmann, G.: Über die protozoenartigen Zellen in den Organen Neugeborener.
Klin. Med. 3, 144 (1948).
20. Jakubowicz, A.: Über protozoenartige Gebilde in den Zellen verschiedener Organe des Menschen.
Virch. Arch. 276, 290 (1930).
21. Jesionek und Kiolemenoglou:
Über einen Befund von protozoenartigen Gebilden in den Organen eines Feten.
Münch. med. Wschr. 1904, 1905.
22. Kalfayan, B.: Inclusion disease of infancy.
Arch. Path. 44, 467 (1947).
23. Kidder, L. A.: Cerebral and visceral inclusion disease of infancy.
Amer. J. Clin. Path. 22, 870 (1952).
24. Köszegi, B. und I. Piukowich:
Cytomegalia infantum und Herzentwicklungsanomalien.
Zbl. Path. 94, 124 (1955).
25. Lange, C. de: Über einen merkwürdigen Nierenbefund.
Virch. Arch. 237, 276 (1922).
26. Linzenmeier, B.: Die Bedeutung des Speicheldrüsenvirus für den Menschen unter dem morphologischen Bild der Cytomegalie. (Versuch einer Abgrenzung von Erythroblastose und Toxoplasmose.)
Zschr. Kinderhk. 71, 162 (1952).
27. Löwenstein, C.: Über protozoenartige Gebilde in den Organen von Kindern.
Zbl. Path. 18, 513 (1907).

28. Margileth, A.M.: The diagnosis and treatment of generalized cytomegalic inclusion disease of the new-born.
Pediatrics 15, 270 (1955).
29. Medearis, D.N.: Cytomegalic inclusion disease; an analysis of the clinical features based on the literature and six additional cases.
Pediatrics 19, 467 (1957).
30. Mercer, R.D., S. Luse, D.M. Guyton:
Clinical diagnosis of generalized cytomegalic inclusion disease.
Pediatrics 11, 502 (1953).
31. Minder, W.H.: Die Ätiologie der Cytomegalia infantum.
Schweiz. Med. Wschr. 83, 1180 (1953).
32. Müller, J.: Über die protozoenartigen Gebilde in den Harnkanälchenepithelien Neugeborener.
Virch. Arch. 238, 481 (1922).
33. Oehme, J.: Cerebrale Verlaufsform der Cytomegalie.
Mschr. Kinderhk. 105, 366 (1957).
34. Ribbert, H.: Über protozoenartige Zellen in der Niere eines syphilitischen Neugeborenen und in der Parotis von Kindern.
Zbl. Path. 15, 945 (1904).
35. Seifert, G.: Zur Pathologie der Cytomegalie.
Virch. Arch. 325, 596 (1954).
36. Seifert, G. und J. Oehme:
Pathologie und Klinik der Cytomegalie.
G. Thieme-Verl., Leipzig 1957.
37. Seifert, G. und J. Oehme:
Die Bedeutung der Cytomegalie für Pathologie und Klinik.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1759 (1957).

38. Seifert, G. und G. Geiler:
 Zur Pathologie der kindlichen Kopfspeicheldrüse.
 Beitr. path. Anat. 116, 1 (1956).
39. Smith, M.G. and F. Vellios:
 Inclusion disease or generalized salivary gland virus infection.
 Arch. Path. 50, 862 (1950).
40. Vidari, F.:
 Ein Fall von Erythrämischer Myelose mit Befund von protozoenähnlichen Zellen.
 Zbl. Path. 76, 161 (1941).
41. Vortel, V.:
 Generalisierte Speicheldrüsenvirusinfektion bei Säuglingen und Kindern.
 Frankf. Z. Path. 67, 153 (1956).
42. Wagner, H.:
 Zur Kenntnis der "protozoenartigen Zellen" in den Organen von Kindern.
 Beitr. path. Anat. 85, 145 (1930).
43. Walz, K.:
 Zur Kenntnis der "protozoenartigen Zellen" in den Organen von Kindern.
 21. Verh. dtsch. path. Ges. 1926, 236.
44. Weisse, K.:
 Generalisierte Cytomegalie und lokalisierte Pneumocystose bei einem Fall von interstieller plasmacellulärer frühinfantiler Pneumonie.
 Zschr. Kinderhk. 76, 27 (1955).
45. Wolman, M., G. Jzak, E. Freund and Z. Shamir:
 Studies on interstitial giant cell pneumonia.
 I. Report of five cases with autopsy.
 Amer. J. Dis. Child. 83, 573 (1952).
46. Worth, W. A. and H. L. Howard:
 New features of inclusion disease of infancy.
 Amer. J. Path. 26, 17 (1950).

47. Wyatt, J.P., J. Saxton, R.S. Lee and H. Pinkerton:
Generalized cytomegalic disease.
J.Pediatr. 36, 271 (1950).

E. LEBENSLAUF

Ich wurde am 21. November 1932 in Morchenstern, Kr. Gablonz (CSR) als erster Sohn der Eheleute Ernst und Herta Kasper, geb. Vorbach, geboren. Mein Vater übte hier den Beruf eines Kraftfahrzeughändlers aus.

Am 1. September 1939 trat ich in die Volksschule zu Morchenstern ein und besuchte dann bis zu Ende des Krieges die Oberschule für Jungen in Gablonz/Neisse.

Im Zuge der Aussiedlung der Deutschen aus den Ostgebieten kam ich mit meiner Mutter nach Bayern, wo mein Vater den Krieg beendete. Ich besuchte von September 1946 bis Juli 1948 die Oberrealschule in Mühldorf/Obb. und von September 1948 an die Oberrealschule in Pfarrkirchen, wo ich mich im Juni 1954 der Reifeprüfung unterzog.

Im November 1954 begann ich an der Universität München das Studium der Zahnheilkunde, legte im Frühjahr 1957 nach dem 3. Semester das Physikum ab und beendete das Studium am 20. November 1958 nach 8 Semestern.

Zur Zeit bin ich als Zahnarzt bei der amerik. Armee in der Straubinger Dental-Clinic tätig.

